

 10. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Flutiform, inhalationsspray, suspension**

**0. D.SP.NR.**

 27184

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Flutiform

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver dosis indeholder:

* 50 mikrogram fluticasonpropionat og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, hvilket svarer til en inhaleret mængde på ca. 46 mikrogram fluticasonpropionat og ca. 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
* 125 mikrogram fluticasonpropionat og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, hvilket svarer til en inhaleret mængde på ca. 115 mikrogram fluticasonpropionat og ca. 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
* 250 mikrogram fluticasonpropionat og 10 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, hvilket svarer til en inhaleret mængde på ca. 230 mikrogram fluticasonpropionat og ca. 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver dose (pust) indeholder 1 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Inhalationsspray, suspension.

Beholderen indeholder en hvid til råhvid væske (suspension). Beholderen er monteret i et hvidt plastikhylster med en grå, integreret dosisindikator og en lysegrå beskyttelseshætte til mundstykket.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Flutiform er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af et kombinationsprodukt (inhalationssteroid og langtidsvirkende β2-agonist) er hensigtsmæssig hos:

* patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og brug af korttidsvirkende β2-agonist ved behov,

eller

* patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende β2-agonist.

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis er indiceret til voksne, unge og børn fra 5 år.

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis er indiceret til voksne og unge fra 12 år.

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis er kun indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

 **Dosering**

Patienterne skal trænes i at bruge inhalationssprayen, og deres astma skal jævnligt kontrolleres af en læge, så dosis forbliver optimal og kun ændres efter medicinsk vurdering. Der skal titreres til den laveste dosis, som giver effektiv kontrol af symptomerne. Når astmaen er kommet under kontrol med den laveste styrke af Flutiform administreret to gange dagligt, kan behandlingen revurderes, og det kan overvejes, om patienten skal trappes ned til inhalationssteroid alene. Som generelt princip gælder det, at der skal titreres til den laveste dosis, der fortsat giver effektiv kontrol af symptomerne. Jævnlig kontrol af patienterne under nedtrapning er yderst vigtig.

Der foreligger ingen data for brug af Flutiform til patienter med KOL. Flutiform bør ikke anvendes til patienter med KOL.

Patienterne skal have Flutiform i den styrke fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres astma. Bemærk, at Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis er utilstrækkelig til voksne og unge med svær astma. Lægen skal være opmærksom på, at hos astmapatienter er fluticasonpropionat ligeså effektiv som visse andre inhalationssteroider, når det administreres i ca. den halve daglige dosis (i mikrogram). Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for de anbefalede, bør der ordineres passende doser af β2-agonist og inhalationssteroid separat eller inhalationssteroid alene.

Flutiform fås som inhalationsspray med integreret dosisindikator. Hver inhalationsspray kan afgive mindst 120 doser (pust) svarende til 60 doseringer.

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis

Anbefalet dosering til voksne, unge og børn fra 5 år: To inhalationer (pust) to gange dagligt, sædvanligvis om morgenen og om aftenen.

*Til voksne og unge*

Hvis patientens astma fortsat er dårligt kontrolleret, kan den daglige dosis inhalationssteroid øges ved at administrere en højere styrke, dvs. Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis: to inhalationer (pust) to gange dagligt. Denne styrke bør ikke anvendes til børn under 12 år.

*Kun til voksne:*

Hvis patientens astma fortsat er dårligt kontrolleret, kan den daglige dosis øges yderligere, dvs. til den højeste styrke – Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis: to inhalationer (pust) to gange dagligt. Denne styrke er kun til voksne; den bør ikke anvendes til unge og børn.

*Børn under 5 år:*

Erfaring med behandling af børn under 5 år er begrænset (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.3). Brug af Flutiform i en hvilken som helst styrke til børn under 5 år frarådes. **Flutiform bør ikke anvendes til denne aldersgruppe**.

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis

Anbefalet dosering til voksne og unge fra 12 år: To inhalationer (pust) to gange dagligt, sædvanligvis om morgenen og om aftenen.

Hvis patientens astma er tilstrækkeligt kontrolleret, kan der evt. skiftes til den laveste styrke, dvs. Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis. Der bør titreres til den laveste dosis, som fortsat giver effektiv kontrol af symptomerne.

*Kun til voksne:*

Hvis patientens astma fortsat er dårligt kontrolleret, kan den daglige dosis øges yderligere, dvs. til den højeste styrke – Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis: to inhalationer (pust) to gange dagligt. Denne styrke er kun til voksne; den bør ikke anvendes til unge fra 12 år.

*Børn under 12 år:*

Der foreligger ingen data for brug af denne styrke til børn. Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset til den laveste styrke (50 mikrogram/5 mikrogram) (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.3). Brug af Flutiform i denne styrke (125 mikrogram/5 mikrogram) til børn under 12 år frarådes. **Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis bør ikke anvendes til denne aldersgruppe**.

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis

Anbefalet dosering til voksne: To inhalationer (pust) to gange dagligt, sædvanligvis om morgenen og om aftenen.

Hvis patientens astma er tilstrækkeligt kontrolleret, kan der evt. skiftes til en lavere styrke, dvs. Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis eller Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis. Der bør titreres til den laveste dosis, som fortsat giver effektiv kontrol af symptomerne.

*Børn og unge under 18 år:*

Der foreligger ingen data for brug af denne styrke til børn eller unge. Erfaring med behandling af børn er begrænset til den laveste styrke (50 mikrogram/5 mikrogram) (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.3). **Brug af Flutiform i denne styrke (250 mikrogram/10 mikrogram) til unge eller børn frarådes. Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis bør ikke anvendes til denne aldersgruppe**.

**Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis bør ikke anvendes til unge eller børn.** Lavere styrker er dog tilgængelige, dvs. 50 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis, som kan anvendes til børn og unge eller 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis, som kan anvendes til unge.

**Specielle patientgrupper**

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendig.

Der foreligger ingen data for brug af Flutiform til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2). Disse patienter bør regelmæssigt kontrolleres af en læge for at sikre titrering til den laveste dosis, som giver effektiv astmakontrol. Eftersom den andel af fluticason og formoterol, der når systemisk cirkulation, primært metaboliseres via leveren, kan en øget virkning forventes hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**Generel information**

Inhalationssteroider alene er førstevalgsbehandling for de fleste patienter. Flutiform er ikke beregnet til førstevalg ved behandling af mild astma. For patienter med svær astma anbefales det at etablere behandling med inhalationssteroid, før et kombinationsprodukt tages i brug.

Patienter bør informeres om, at Flutiform skal tages hver dag for at opnå fuld effekt – også i perioder uden symptomer.

Patienter, der bruger Flutiform, bør undlade at anvende andre langtidsvirkende β2-agonister, uanset årsag. Hvis astmasymptomerne optræder i perioden mellem doseringerne, bør en korttidsvirkende β2-agonist tages som inhalation med henblik på øjeblikkelig lindring.

For patienter, der aktuelt behandles med middel til høje doser af inhalationssteroider, og hvis sværhedsgrad af astma klart nødvendiggør behandling med to vedligeholdelsesterapier, er den anbefalede begyndelsesdosis to inhalationer (pust) Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram pr. dosis to gange dagligt.

Brug af spacer anbefales hos patienter, der har svært ved at synkronisere spraydoseringen med indåndingen. AeroChamber Plus® Flow-Vu® er den anbefalede spacer.

Patienterne bør instrueres i korrekt brug og vedligeholdelse af deres inhalationsspray og spacer, og deres inhalationsteknik bør tjekkes for at sikre optimal levering af det inhalerede lægemiddel til lungerne.

Patienten bør altid titreres til laveste effektive dosis, når behandling via spacer initieres.

**Indgivelsesmåde**

Til inhalation.

For at sikre korrekt administration af lægemidlet bør en læge eller andet sundhedspersonale vise patienterne, hvordan inhalationssprayen bruges korrekt. Korrekt brug af sprayen er vigtig, for at behandlingen skal virke. Patienterne skal opfordres til at læse indlægssedlen grundigt og følge brugsvejledningen og illustrationerne i den.

Inhalationssprayen har en integreret dosistæller, der tæller ned og viser antallet af tilbageværende doser (pust). Denne tæller er også farvekodet. Tælleren starter med at være grøn. Når der er færre end 50 pust (doser) tilbage, skifter den til gul, og når der er færre end 30 pust (doser) tilbage, bliver den rød. Tælleren tæller ned fra 120 til 60 i intervaller på 10, og fra 60 til 0 i intervaller på 5. Patienterne skal opfordres til at kontakte deres læge, når dosisindikatoren nærmer sig nul med henblik på at få en ny spray. Sprayen må ikke anvendes, når dosisindikatoren viser '0'.

**Klargøring af inhalationssprayen**

Inhalationssprayen skal klargøres, før den tages i brug første gang, eller når den ikke har været anvendt i tre dage eller mere, eller når den har været udsat for frost eller været nedkølet (se pkt. 6.4).

* Beskyttelseshætten til mundstykket tages af, og sprayen rystes grundigt.
* Beholderen trykkes ned, mens der peges væk fra ansigtet. Dette skal gøres fire gange.
* Sprayen skal altid rystes umiddelbart før brug.

Patienten skal helst stå op eller sidde ret op under inhalationen.

**Brug af inhalationssprayen**

1. Beskyttelseshætten tages af, og det kontrolleres, at mundstykket er rent, og at der ikke er støv og snavs på det.
2. Inhalatoren rystes umiddelbart før hvert pust for at sikre, at inhalatorens indhold er blandet.
3. Patienten skal puste helt ud så længe som muligt.
4. Inhalatoren holdes lodret med mundstykket nedad, og patienten lukker læberne tæt omkring mundstykket uden at bide i det. Der holdes med en tommelfinger (eller begge) på bunden af mundstykket og en eller flere fingre på toppen af beholderen.
5. Patienten skal ånde ind langsomt og dybt gennem munden. Efter at have påbegyndt indåndingen trykkes beholderen ned for at udløse en dosis, og patienten fortsætter med at inhalere støt og roligt (optimalt i cirka 2-3 sekunder for børn og 4-5 sekunder for voksne).
6. Mens patienten holder vejret, fjernes inhalatoren. Patienten bør holde vejret så lang tid som muligt. Der må ikke åndes ud i inhalatoren.
7. For den anden dosis (pust) holdes inhalatoren lodret, hvorefter trin 2 til 6 gentages.
8. Når patienten er færdig, skal beskyttelseshætten sættes på igen.

VIGTIGT: Trin 2 til 6 skal udføres omhyggeligt.

Patienterne bør øve sig i teknikken foran et spejl. Hvis en spray-”sky” ses efter inhalation, enten fra inhalatoren eller fra mundvigene, skal proceduren gentages fra trin 2.

Patienter med svage hænder kan have nemmere ved at holde inhalatoren med begge hænder. I sådanne tilfælde bør pegefingrene være placeret på toppen af sprayen, og begge tommelfingre på bunden.

Patienterne bør efter inhalation gurgle, skylle munden med vand eller børste tænder og efterfølgende ”spytte ud” for at minimere risikoen for oral candidiasis eller dysfoni.

**Rengøring**

Patienterne skal opfordres til at læse afsnittet om rengøring i indlægssedlen grundigt. Inhalatoren bør rengøres én gang om ugen.

* Beskyttelseshætten tages af.
* Beholderen må ikke fjernes fra plastikhylstret.
* Den indvendige og udvendige side af mundstykket og plastikhylstret tørres med en tør klud eller serviet.
* Beskyttelseshætten sættes på igen i den rigtige retning.
* Beholderen må ikke komme i vand.

Hvis en patient har brug for en AeroChamber Plus® Flow-Vu®-spacer, skal patienten opfordres til at læse fremstillerens vejledning for at sikre, at patienten bruger den og rengør og vedligeholder den korrekt.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for et eller flere af de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Behandling af astma bør følge et trinvist skema, og patienterne bør kontrolleres både klinisk og med lungefunktionsundersøgelse.

Flutiform er ikke til akut brug. Her skal anvendes en korttidsvirkende bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning, som patienterne skal tilrådes altid at have med sig.

Det er ikke undersøgt, om Flutiform kan anvendes profylaktisk til anstrengelsesudløst astma. Til sådan brug kan en korttidsvirkende bronkodilatator overvejes.

Det bør understreges over for patienterne, at de skal huske at tage Flutiform som ordineret, også selvom de ikke har symptomer.

Flutiform bør ikke initieres hos patienter med aktuel exacerbation, eller hos patienter med signifikante eller akutte forværringer.

Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og exacerbationer kan opstå under behandling med Flutiform. Patienterne bør rådes til at fortsætte behandlingen men søge lægehjælp, hvis astmasymptomerne ikke kommer under kontrol eller forværres efter initiering af Flutiform-behandlingen.

Flutiform er ikke førstevalg ved behandling af astma.

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer til lindring af astma, mindre eller manglende effekt af korttidsvirkende bronkodilatatorer eller vedvarende astmasymptomer kan betyde forværring af astmaen, og patientens tilstand bør revurderes af en læge så hurtigt som muligt med henblik på eventuel ændring af behandlingen.

Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende, og patienten bør straks tilses af en læge. Højere steroiddosis bør overvejes. Hvis den valgte dosis Flutiform ikke giver tilstrækkelig effekt, bør patienten også undersøges af en læge med henblik på evaluering af eventuelt behov for øget steroiddosis.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af Flutiform. Jævnlig kontrol af patienterne under nedtrapning er vigtig. Den laveste effektive dosis af Flutiform bør anvendes (se pkt. 4.2).

Behandling med Flutiform bør ikke seponeres pludseligt hos astmatikere på grund af risiko for exacerbationer. Nedtitrering af behandlingen bør ske under overvågning af en læge.

Bakteriel infektion i luftvejene kan medføre exacerbation. Behandling med relevante antibiotika, øget brug af inhalationssteroider og en kortvarig kur med orale kortikosteroider kan være påkrævet. En hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator bør anvendes efter behov. Som ved al anden inhalationsbehandling med kortikosteroider bør der udvises forsigtighed ved lungetuberkulose, latent tuberkulose, svampe- eller virusinfektion eller andre infektioner i luftvejene. Sådanne infektioner skal altid behandles tilstrækkeligt samtidig med anvendelse af Flutiform.

Flutiform bør gives med forsigtighed til patienter med hyperthyroidismus, fæokromocytom, diabetes mellitus eller ubehandlet hypokaliæmi eller patienter, der er disponeret for lave serumkaliumkoncentrationer, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulær aortastenose, svær hypertension, aneurismer eller andre svære hjerte-kar-sygdomme såsom iskæmisk hjertesygdom, hjertearytmier eller svært hjertesvigt.

Høje doser af β2-agonister kan medføre alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β2-agonister og lægemidler, der kan inducere hypokaliæmi eller forstærke en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xantin-derivater, steroider og diuretika, kan forstærke en mulig hypokaliæmisk virkning af β2-agonisten. Det anbefales at udvise særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende brug af behovsmedicin, ved akut svær astma, da den forbundne risiko kan øges af hypoksi, og ved andre lidelser, hvor sandsynligheden for hypokaliæmi-relaterede bivirkninger er øget. Det anbefales at monitorere serumkaliumkoncentrationerne under disse omstændigheder.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med eksisterende forlængelse af QTc-intervallet. Formoterol kan i sig selv inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Som med alle andre β2-agonister gælder det, at yderligere kontrol af blodsukker bør overvejes hos diabetikere.

Der bør udvises forsigtighed ved skift af behandling til Flutiform, specielt for patienter med nedsat binyrefunktion på grund af tidligere brug af systemisk steroid.

Som med andre inhalationsbehandlinger gælder det, at paradoks bronkospasme kan forekomme med øjeblikkeligt tiltagende hvæsende vejrtrækning og åndenød efter administration. Paradoks bronkospasme responderer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator og bør behandles med det samme. Flutiform bør seponeres øjeblikkeligt, patienten undersøges og alternativ behandling iværksættes om nødvendigt.

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Systemisk virkning kan opstå efter inhalation af kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved oral kortikosteroidbehandling. Eventuel systemisk virkning kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyresuppression, vækstretardation hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn). Det er derfor vigtigt, at patienten tilses regelmæssigt, og at dosen af inhalationssteroid reduceres til den laveste dosis, der giver effektiv astmakontrol.

Forlænget behandling af patienter med høje doser inhalationssteroid kan medføre binyresuppression og akut binyrekrise. Børn og unge under 16 år, der tager høje doser af fluticasonpropionat (typisk ≥ 1.000 mikrogram/dag) kan være særligt udsatte. Meget sjældne tilfælde af binyresuppression og akut binyrekrise er også blevet beskrevet med doser af fluticasonpropionat på mellem 500 og 1.000 mikrogram. Situationer, som muligvis kan udløse akut binyrekrise, omfatter traumer, operationer, infektioner eller hurtig reduktion af dosis. De symptomer, der viser sig, er typisk uklare og kan omfatte anoreksi, mavesmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, nedsat bevidsthed, hypoglykæmi og krampeanfald. Yderligere systemisk kortikosteroidbehandling bør overvejes i perioder med stress eller planlagt operation.

Fordelene ved behandling med inhaleret fluticasonpropionat bør minimere behovet for orale steroider, men patienter, der skifter fra orale steroider, kan fortsat risikere nedsat binyrefunktion i en længere periode. Patienter, der tidligere har haft behov for akutbehandling med kortikosteroider i høje doser, kan også have en risiko for rest-funktionshæmning. Dette bør altid tages i betragtning i nødstilfælde og ved planlagte situationer, som sandsynligvis vil fremkalde stress, og relevant kortikosteroidbehandling skal overvejes. Omfanget af funktionsnedsættelse i binyrerne kan nødvendiggøre konsultation hos speciallæge inden planlagte operationer. I tilfælde af eventuel nedsat binyrefunktion bør HPA-akse-funktionen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark) monitoreres regelmæssigt.

Der er en øget risiko for systemiske bivirkninger, når fluticasonpropionat kombineres med potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

Patienter bør gøres opmærksomme på, at dette kombinationsprodukt er en profylaktisk behandling, og at det som sådan skal anvendes regelmæssigt for at opnå optimal virkning, også selvom patienterne er symptomfrie.

Brug af en spacer kan føre til en eventuel stigning i lungeaflejring og en mulig øget systemisk absorption og øgede systemiske bivirkninger.

Eftersom den andel af fluticason og formoterol, der når systemisk cirkulation, primært metaboliseres via leveren, kan en øget eksponering forventes hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Patienterne bør oplyses om, at Flutiform indeholder 2 mg alkohol (ethanol) pr. dosis (2 inhalationer). Mængden pr. dosis svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin. Den lille mængde alkohol vil ikke give mærkbare virkninger.

**Pædiatrisk population**

Regelmæssig overvågning af højden hos børn anbefales, hvis de modtager længerevarende behandling med inhalationssteroider. Hvis væksten bliver langsommere, bør behandlingen gennemgås med henblik på at reducere dosen af inhalationssteroider, om muligt, til den laveste dosis, der giver fortsat effektiv astmakontrol. Det bør endvidere overvejes at henvise patienten til en pædiatrisk specialist i luftvejssygdomme.

Eventuel systemisk virkning, som er rapporteret for de enkelte aktive stoffer i Flutiform, kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyresuppression og vækstretardation hos børn og unge. Børn kan også opleve angst, søvnproblemer og adfærdsændringer, heriblandt hyperaktivitet og irritabilitet (se pkt. 4.8).

**Der er begrænsede data tilgængelige vedrørende brug af Flutiform til børn under 5 år. Flutiform frarådes til børn under 5 år.**

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke gennemført interaktionsundersøgelser med Flutiform.

Flutiform indeholder natriumcromoglicat i ikke-farmakologisk relevante mængder. Patienterne skal ikke seponere eventuel anden behandling med cromoglicat-holdige lægemidler.

Fluticasonpropionat, det ene af de aktive stoffer i Flutiform, er et CYP3A4-substrat. Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telithromycin, cobicistat) forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig behandling bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

EKG-forandringer og/eller hypokaliæmi, der kan være forårsaget af administrationen af ikke-kaliumbesparende diuretika (såsom loop- eller thiazid-diuretika), kan akut forværres af β-agonister, især når den anbefalede dosis af β-agonisten overskrides. Selvom den kliniske betydning af disse virkninger ikke er kendt, tilrådes forsigtighed ved samtidig administration af en β-agonist og ikke-kaliumbesparende diuretika. Xantinderivater og glukokortikosteroider kan forstærke en mulig hypokaliæmisk virkning af β-agonister.

Derudover kan L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol nedsætte hjertets tolerance over for β2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere, herunder stoffer med lignende egenskaber såsom furazolidon og procarbazin, kan fremkalde hypertensive reaktioner.

Der er en forhøjet risiko for arytmier hos patienter, der behandles samtidigt med anæstetika indeholdende halogeniserede kulbrinter.

Samtidig brug af andre β-adrenergika kan have en potentielt additiv virkning.

Hypokaliæmi kan øge risikoen for arytmier hos patienter, der behandles med digitalisglykosider.

Formoterolfumarat bør ligesom andre β2-agonister administreres med forsigtighed til patienter i behandling med tricykliske antidepressiva eller monoaminoxidasehæmmere, og i to uger umiddelbart efter seponering deraf. Dette gælder også for andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet såsom antipsykotika (herunder phenothiaziner), quinidin, disopyramid, procainamid og antihistaminer. Lægemidler, der forlænger QTc-intervallet, kan øge risikoen for ventrikulære arytmier (se pkt. 4.4).

Hvis der skal administreres yderligere adrenergika, uanset indgivelsesvej, bør de anvendes med forsigtighed, da formoterols farmakologisk forudsigelige, sympatiske virkninger kan blive forstærket.

Beta-adrenerge receptorantagonister (β-blokkere) og formoterolfumarat kan ophæve hinandens virkning, når de administreres samtidigt. Beta-blokkere kan også fremkalde svær bronkospasme hos astmatikere. Derfor bør astmatikere normalt ikke behandles med β-blokkere. Dette gælder også β-blokkere anvendt som øjendråber til behandling af glaukom. Imidlertid kan der under visse omstændigheder, f.eks. profylaktisk efter myokardieinfarkt, ikke være andre alternativer end at bruge en β-blokker til astmatikere. I sådanne tilfælde kan kardioselektive β-blokkere overvejes, men de bør administreres med forsigtighed.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 **Graviditet**

Der er utilstrækkelige data for anvendelse til gravide kvinder. Dette gælder både for fluticasonpropionat og formoterolfumarat administreret alene eller samtidigt men i separate inhalatorer samt for kombinationsproduktet, Flutiform. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Administration af Flutiform frarådes under graviditet og bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen er større end eventuelle risici for fostret. I så fald bør der anvendes den laveste dosis, der giver effektiv astmakontrol.

Brug af Flutiform til behandling af astma under en fødsel bør begrænses til de patienter, hvor fordelene opvejer risiciene på grund af mulig påvirkning af uterin kontraktilitet.

**Amning**

Det er ukendt, om fluticasonpropionat eller formoterolfumarat udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal derfor besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Flutiform seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**Fertilitet**

Der foreligger ingen data vedrørende indvirkning på fertiliteten efter administration af Flutiform. Der er i dyreforsøg ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten efter administration af de enkelte aktive stoffer ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Flutiform påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkninger observeret under den kliniske udvikling af Flutiform er anført pr. organklasse. I tabellen anvendes følgende frekvenser til klassificering af bivirkningerne: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Oral candidiasis Oral svampeinfektionSinuitis | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | Hyperglykæmi | Sjælden |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnforstyrrelser, herunder søvnløshed | Ikke almindelig |
| Unormale drømmeAgitation | Sjælden |
| Psykomotorisk hyperaktivitet, angst, depression, aggression, adfærdsforandringer (hovedsageligt hos børn) | Ikke kendt |
| Nervesystemet | HovedpineTremorSvimmelhed | Ikke almindelig  |
| Dysgeusi | Sjælden |
| Øjne | Sløret syn | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | Vertigo | Sjælden |
| Hjerte | PalpitationerVentrikulære ekstrasystoler  | Ikke almindelig |
| Angina pectorisTakykardi  | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension | Sjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Exacerbation af astmaDysfoniIrritation i halsen | Ikke almindelig |
| DyspnøHoste | Sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed  | Ikke almindelig |
| DiarréDyspepsi | Sjælden |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Ikke almindelig |
| Pruritus | Sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelspasmer | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Perifert ødemAsteni | Sjælden |

Som med andre inhalationsbehandlinger gælder det, at paradoks bronkospasme kan forekomme med øjeblikkeligt tiltagende hvæsende vejrtrækning og åndenød efter administration. Paradoks bronkospasme responderer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator og bør behandles med det samme. Flutiform bør seponeres øjeblikkeligt, patienten undersøges og alternativ behandling iværksættes om nødvendigt.

Da Flutiform indeholder både fluticasonpropionat og formoterolfumarat, kan bivirkninger rapporteret for disse stoffer muligvis også forekomme. Bivirkningerne nævnt nedenfor er kendte for fluticasonpropionat og formoterolfumarat, men er ikke set i den kliniske udvikling af Flutiform.

Fluticasonpropionat: Overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria, pruritus, angioødem (især facialt og orofaryngealt), anafylaktiske reaktioner. Systemisk virkning kan opstå efter inhalation af kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder, og kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyresuppression, vækstretardation hos børn og unge, fald i knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom, kontusion, hudatrofi og følsomhed over for infektioner. Evnen til at håndtere stress kan være nedsat. De beskrevne systemiske virkninger er imidlertid langt mindre sandsynlige med inhalerede kortikosteroider end med orale kortikosteroider. Forlænget behandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider kan medføre klinisk betydningsfuld binyresuppression og akut binyrekrise. Yderligere behandling med en systemisk kortikosteroid kan være påkrævet i perioder med stress (traume, operation, infektion).

Formoterolfumarat: Overfølsomhedsreaktioner (herunder hypotension, urticaria, angioneurotiske ødemer, pruritus, exantem), forlænget QTc-interval, hypokaliæmi, kvalme, myalgi, øgede blodlaktatniveauer. Behandling med β2-agonister som formoterol kan medføre øgede blodværdier af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer.

Overfølsomhedsreaktioner er rapporteret hos patienter, der bruger inhaleret natriumcromoglicat som aktivt stof. Selvom Flutiform kun indeholder en lille mængde natriumcromoglicat som hjælpestof, vides det ikke, om overfølsomhedsreaktioner er dosisafhængige.

I det usandsynlige tilfælde af en overfølsomhedsreaktion som følge af Flutiform bør behandling påbegyndes i henhold til standardbehandlingen for enhver overfølsomhedsreaktion, hvilket kan omfatte brug af antihistaminer og anden påkrævet behandling. Det kan være nødvendigt at seponere Flutiform øjeblikkeligt og iværksætte alternativ astmabehandling.

Dysfoni og candidiasis kan forebygges ved at gurgle eller skylle munden med vand eller ved at børste tænder efter brug af produktet. Symptomatisk candidiasis kan behandles med et topikalt antisvampemiddel, mens behandling med Flutiform fortsættes.

Pædiatrisk population

Eventuel systemisk virkning, som er rapporteret for de enkelte aktive stoffer i Flutiform, kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyresuppression og vækstretardation hos børn og unge. Børn kan også opleve angst, søvnproblemer og adfærdsændringer, heriblandt hyperaktivitet og irritabilitet. Forsøg udført med Flutiform viste tilsvarende sikkerheds- og tolerabilitetsprofil som fluticasonmonoterapi hos børn i alderen 5-12 år og fluticason/salmeterol hos børn i alderen 4-12 år. Længerevarende behandling med Flutiform i 24 uger hos 208 børn viste ingen indikation på vækstretardation eller binyresuppression. Et andet pharmakodynamisk forsøg hos børn i alderen 5-12 år viste lignende effekt på underbenets væksthastighed, målt ved knemometri efter behandling i to uger med Flutiform sammenlignet med fluticasonmonoterapi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende overdosering med Flutiform; derfor anføres data for overdosering for hvert enkelt aktivt stof nedenfor.

**Formoterolfumarat**

En overdosis med formoterol vil sandsynligvis medføre en forstærkelse af de virkninger, der er typiske for β2-agonister, dvs.: angina, hypertension eller hypotension, palpitationer, takykardi, arytmi, forlænget QTc-interval, hovedpine, tremor, nervøsitet, muskelkramper, mundtørhed, søvnløshed, træthed, ubehag, krampeanfald, metabolisk acidose, hypokaliæmi, hyperglykæmi, kvalme og opkastning.

Behandling af overdosering med formoterol består i seponering af lægemidlet samt iværksættelse af passende symptomatisk og/eller understøttende behandling. Fornuftig anvendelse af kardioselektive β-blokkere kan overvejes, så længe man husker på, at disse lægemidler kan inducere bronkospasme. Der er ikke tilstrækkelig evidens til at fastslå, om dialyse kan være nyttigt i tilfælde af overdosering med formoterol. Monitorering af hjerteaktiviteten anbefales.

Hvis det er nødvendigt at seponere behandling med Flutiform på grund af en overdosis af β-agonist-komponenten i lægemidlet, bør iværksættelse af en passende substitutionsbehandling med steroider overvejes. Serumkaliumkoncentrationerne bør monitoreres, da hypokaliæmi kan forekomme. Kaliumsubstitution bør overvejes.

**Fluticasonpropionat**

Akut overdosering med fluticasonpropionat er normalt ikke et klinisk problem. Den eneste skadelige virkning efter inhalation af en stor mængde af lægemidlet over en kort periode er suppression af HPA-akse-funktionen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark). HPA-akse-funktionen vender sædvanligvis tilbage igen i løbet af nogle dage, hvilket bekræftes ved målinger af plasmakortisol. Behandling med inhaleret kortikosteroid bør fortsættes med den anbefalede dosis for at kontrollere astmaen.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af akut binyrekrise. Børn og unge under 16 år, der tager høje doser af fluticasonpropionat (typisk ≥ 1.000 mikrogram/dag), kan være særligt udsatte. De symptomer, der viser sig, kan være svage (anoreksi, mavesmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning og hypotension). Typiske symptomer på en binyrekrise er nedsat bevidsthed, hypoglykæmi og/eller krampeanfald.

Efter kronisk brug af meget høje doser kan binyrebarkatrofi og HPA-akse-suppression forekomme til en vis grad. Monitorering af binyrereserver kan være nødvendig. Eventuelle systemiske bivirkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyresuppression, vækstretardation hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom (se pkt. 4.4).

Ved behandling af kronisk overdosering kan orale eller systemiske kortikosteroider være nødvendige i stress-situationer. Alle patienter, der vurderes at være kronisk overdoserede, bør behandles, som var de steroidafhængige med en passende vedligeholdelsesdosis af en systemisk kortikosteroid. Efter stabilisering bør behandlingen fortsættes med en inhaleret kortikosteroid med den anbefalede dosis for symptomkontrol.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergica i kombination med corticosteroider eller andre midler, ex. anticholinergica. ATC-kode: R03AK11.

 **Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger**

Flutiform indeholder både fluticasonpropionat og formoterolfumarat. Virkningsmekanismen er beskrevet for hver enkelt komponent nedenfor. Der er tale om et syntetisk kortikosteroid og en selektiv, langtidsvirkende β2-adrenerg receptoragonist, og som med andre kombinationer af inhalerede kortikosteroider og langtidsvirkende β2-agonister ses der additive virkninger i form af et fald i astma-exacerbationer.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat er et syntetisk, trifluorineret glukokortikoid med potent antiinflammatorisk aktivitet i lungerne, når stoffet administreres via inhalation. Fluticasonpropionat reducerer astmasymptomer og ‑exacerbationer og har færre bivirkninger, end når kortikosteroider administreres systemisk.

Formoterolfumarat

Formoterolfumarat er en langtidsvirkende, selektiv β2-adrenerg receptoragonist. Inhaleret formoterolfumarat virker lokalt i lungen som en bronkodilatator. Den bronkodilaterende virkning kommer hurtigt, inden for 1-3 minutter, og virkningen varer i mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

**Flutiform**

I kliniske forsøg af 12-ugers varighed med voksne og unge medførte kombination af formoterol og fluticasonpropionat en forbedring af astmasymptomerne og lungefunktionen samt færre exacerbationer. Den terapeutiske virkning af Flutiform var større end den terapeutiske virkning af fluticasonpropionat alene. Der foreligger ingen langtidsdata, som sammenligner Flutiform med fluticasonpropionat.

Data fra et klinisk forsøg på 8 uger viste, at Flutiforms virkning på lungefunktionen var mindst den samme som virkningen af kombinationen af fluticasonpropionat og formoterolfumarat ved separat administration. Sammenlignende data for langtidsbehandling med Flutiform vs. fluticasonpropionat og formoterolfumarat er ikke tilgængelige. Der var ingen tegn på forringelse af effekten af Flutiform i forsøg, der varede i op til 12 måneder, og hvori voksne og unge patienter deltog.

Der var en klar tendens til dosis-respons sammenhæng for symptombaserede endepunkter. Øget effekt ved højdosis- vs. lavdosisbehandling med Flutiform er mest sandsynligt for patienter med svær astma.

**Pædiatrisk population**

I et 12-ugers dobbeltblindet randomiseret forsøg blev 512 børn i alderen 5-11 år behandlet med Flutiform (2 inhalationer af 50/5 mikrogram to gange dagligt), fluticason/salmeterol eller fluticasonmonoterapi. Flutiform (2 inhalationer af 50/5 mikrogram to gange dagligt) var mere effektiv end fluticasonmonoterapi og havde samme effekt som fluticason/salmeterol med hensyn til ændring i prædosis-FEV1 ved baseline i forhold til postdosis-FEV1 i løbet af 12 uger og 4 timers FEV1 AUC i uge 12. Flutiform (2 inhalationer af 50/5 mikrogram to gange dagligt) var ikke mere effektiv end fluticasonmonoterapi med hensyn til ændring af prædosis-FEV1 i løbet af de 12 ugers behandling men havde samme effekt i forhold til fluticason/salmeterol for dette endepunkt.

I et andet 12-ugers pædiatrisk forsøg med en 6-måneders forlængelsesfase blev 210 børn i alderen 4-12 år behandlet med en vedligeholdelsesdosis af Flutiform (to inhalationer af 50 mikrogram/5 mikrogram to gange dagligt) eller med fluticason/salmeterol. Flutiform (2 inhalationer af 50/5 mikrogram to gange dagligt) havde samme effekt som fluticason/salmeterol. Tohundredeogfem (205) patienter gennemførte efterfølgende den 6 måneder lange forlængelsesfase, hvor de fik Flutiform (2 inhalationer af 50/5 mikrogram to gange dagligt). Flutiform var sikker og veltolereret.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 **Fluticasonpropionat**

Absorption

Efter inhalation absorberes fluticasonpropionat primært gennem lungerne. Den systemiske absorption er dosislineær i området 500-2.000 mikrogram. Absorptionen sker først hurtigt og derefter langsommere.

Det er i publicerede forsøg, hvor radioaktivt mærkede og ikke-mærkede lægemidler er administreret oralt, blevet påvist, at den absolutte orale biotilgængelighed af fluticasonpropionat er ubetydelig (<1 %) på grund af en kombination af ufuldstændig absorption fra mave-tarm-kanalen og omfattende førstepassage-metabolisme.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles fluticasonpropionat i vid udstrækning i kroppen. Den indledende fordelingsfase for fluticasonpropionat er hurtig og i overensstemmelse med stoffets høje fedtopløselighed og vævsbinding. Fordelingsvolumenet er i gennemsnit 4,2 l/kg. Plasmaproteinbindingen er i gennemsnit 91 %. Fluticasonpropionat er svagt og reversibelt bundet til erytrocytter, mens binding til humant transcortin er ubetydelig.

Biotransformation

Clearance af fluticasonpropionat er høj (gennemsnitligt 1,093 ml/min). Renal clearance udgør mindre end 0,02 % af den samlede clearance. Den meget høje clearancehastighed indikerer omfattende leverclearance. Den eneste metabolit, der er påvist i mennesker, er 17β-carboxylsyre-derivatet af fluticasonpropionat, der omdannes via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Metabolitten har mindre affinitet (cirka 1/2.000) til glukokortikoid-receptoren i humant lunge cytosol *in vitro* end fluticasonpropionat. Andre metabolitter, der er fundet *in vitro* i humane hepatocellulære carcinoma-celler, er ikke påvist i mennesker.

Elimination

87-100 % af en oral dosis udskilles i fæces, op til 75 % uomdannet. Der er også en større, ikke-aktiv metabolit.

Efter intravenøs administration udviser fluticasonpropionat polyeksponentiel farmakokinetik med en terminal halveringstid på cirka 7,8 timer. Mindre end 5 % af en radioaktivt mærket dosis udskilles i urinen som metabolitter, resten udskilles i fæces som moderstof og metabolitter.

**Formoterolfumarat**

Farmakokinetiske data for formoterol blev indsamlet hos raske, frivillige efter inhalation af doser, der var højere end de anbefalede, og hos KOL-patienter efter inhalation af terapeutiske doser.

Absorption

Efter inhalation af en enkelt dosis på 120 mikrogram formoterolfumarat blev formoterol hos raske, frivillige forsøgspersoner hurtigt absorberet og nåede en maksimal plasmakoncentration på 91,6 pg/ml 5 minutter efter inhalation. Hos KOL-patienter, der var blevet behandlet i 12 uger med formoterolfumarat 12 eller 24 mikrogram to gange dagligt, var plasmakoncentrationerne af formoterolfumarat henholdsvis mellem 4,0 og 8,9 pg/ml og 8,0 og 17,3 pg/ml 10 minutter, 2 timer og 6 timer efter inhalation.

Forsøg, der havde til formål at undersøge den kumulerede udskillelse af formoterol og/eller dets (RR)- og (SS)-enantiomerer i urin efter inhalation af formuleringer af pulver (12-96 mikrogram) eller spray (12-96 mikrogram), har vist, at absorptionen øges lineært med dosis.

Efter 12 ugers administration af 12 mikrogram eller 24 mikrogram formoterol-pulver to gange dagligt steg udskillelsen i urin af uomdannet formoterol med 63-73 % hos voksne astmatikere, med 19-38 % hos voksne KOL-patienter og med 18-84 % hos børn, hvilket tyder på en begrænset akkumulering af formoterol i plasma efter gentagen dosering.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er 61-64 % (34 % primært til albumin).

Der er ingen mætning af bindingssteder i det koncentrationsområde, der nås med terapeutiske doser.

Koncentrationerne af formoterol, der anvendes til at vurdere plasmaproteinbindingen, var højere end dem, der blev opnået i plasma efter inhalation af en enkelt dosis på 120 mikrogram.

Biotransformation

Formoterol metaboliseres primært via direkte glukoronidering men også via O-demethylering efterfulgt af glukoronidering. Mindre biotransformationsveje omfatter sulfatkonjugation af formoterol og deformylering efterfulgt af sulfatkonjugation. Flere enzymer katalyserer glukoronideringen (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 og 2B15) og O-demethyleringen (CYP 2D6, 2C19, 2C9 og 2A6) af formoterol, hvilket begrænser muligheden for metabolisk lægemiddelinteraktion. Formoterol hæmmede ikke cytokrom P450-enzymerne ved terapeutisk relevante koncentrationer. Formoterols kinetik er den samme efter enkelt og gentagen administration, hvilket indikerer, at der ikke er autoinduktion eller hæmning af metabolismen.

Elimination

Hos astmatikere og KOL-patienter, der var blevet behandlet i 12 uger med 12 eller 24 mikrogram formoterolfumarat to gange dagligt, blev henholdsvis cirka 10 % og 7 % af dosen genfundet som uomdannet formoterol i urinen. Hos astmatiske børn blev cirka 6 % af dosen genfundet i urinen som uomdannet formoterol efter gentagen dosering med 12 og 24 mikrogram. (RR)- og (SS)-enantiomererne udgjorde henholdsvis 40 % og 60 % af uomdannet formoterol i urinen efter enkeltdoser (12-120 mikrogram) hos raske, frivillige forsøgspersoner og efter enkelt og gentagen dosering hos astmatikere.

Efter en enkelt oral dosis 3H-formoterol blev 59-62 % af dosen genfundet i urin, og 32-34 % i fæces. Den renale clearance af formoterol er 150 ml/min.

Observerede farmakokinetiske data og udskillelseshastighed i urin hos raske, frivillige forsøgspersoner tyder på en tofaset eliminering med en terminal halveringstid for (RR)- og (SS)-enantiomererne på henholdsvis 13,9 og 12,3 timer. Maximal udskillelse sker hurtigt, inden for 1,5 timer. Cirka 6,4-8 % af dosis blev genfundet i urin som uomdannet formoterol, hvoraf (RR)- og (SS)-enantiomererne udgjorde henholdsvis 40 % og 60 %.

**Flutiform (kombination af fluticasonpropionat og formoterolfumarat)**

Der har været gennemført en række forsøg, hvor de farmakokinetiske egenskaber for fluticasonpropionat og formoterolfumarat i Flutiform sammenlignet med de enkelte komponenter administreret både sammen og separat er blevet undersøgt.

Der er en høj variabilitet både inden for og mellem de farmakokinetiske forsøg. Der er dog generelt en tendens til, at den systemiske eksponering for fluticason og formoterol er mindre fra den faste kombination af fluticasonpropionat og formoterolfumarat end fra de enkelte komponenter administreret sammen.

Farmakokinetisk ekvivalens mellem Flutiform og de enkelte komponenter er ikke demonstreret. Sammenlignende data for langtidsbehandling med Flutiform vs. fluticasonpropionat og formoterolfumarat er ikke tilgængelige (se pkt. 5.1).

Absorption

*Flutiform – fluticasonpropionat:*

Efter inhalation af to pust Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram, svarende til en dosering på 250 mikrogram fluticasonpropionat, blev fluticason hurtigt absorberet og nåede en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration på 32,8 pg/ml inden for 45 minutter hos raske, frivillige forsøgspersoner. Hos astmatikere, der fik enkeltdoser af fluticasonpropionat fra Flutiform, blev de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer på 15,4 pg/ml og 27,4 pg/ml nået inden for 20 min. og 30 min. for doseringer på henholdsvis 100 mikrogram/10 mikrogram (to pust Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram) og 250 mikrogram/10 mikrogram (to pust Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram).

I flerdosisforsøg med raske, frivillige forsøgspersoner medførte doseringer af Flutiform på 100 mikrogram/10 mikrogram, 250 mikrogram/10 mikrogram og 500 mikrogram/20 mikrogram gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer af fluticason på henholdsvis 21,4, 25,9-34,2 og 178 pg/ml. Data for 100 mikrogram/10 mikrogram- og 250 mikrogram/10 mikrogram-doseringerne stammer fra forsøg med inhalationsspray uden spacer, og data for 500 mikrogram/20 mikrogram-doseringen stammer fra forsøg med inhalationsspray med spacer. Brug af en AeroChamber Plus®-spacer øger den gennemsnitlige biotilgængelighed (lungeabsorption) af fluticason med 35 % hos raske, frivillige forsøgspersoner sammenlignet med administration af Flutiform via en inhalationsspray alene.

*Flutiform – formoterolfumarat:*

Inhalation af to pust Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram, svarende til en dosering på 20 mikrogram formoterolfumarat, medførte en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af formoterol på 9,92 pg/ml inden for 6 minutter hos raske, frivillige forsøgspersoner. Efter flere doser opnåedes en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af formoterol på 34,4 pg/ml.

Brug af en AeroChamber Plus®-spacer reducerer den gennemsnitlige biotilgængelighed af formoterol med 25 % hos raske, frivillige forsøgspersoner sammenlignet med administration af Flutiform via en inhalationsspray alene. Dette skyldes formentlig en reduktion i absorptionen fra mave-tarm-kanalen, når spaceren bruges, hvilket ophæver den tilsvarende stigning i lungeabsorption, som er forventet.

Fordeling

Der er på nuværende tidspunkt ingen oplysninger vedrørende plasmaproteinbinding specifikt for fluticasonpropionat eller formoterolfumarat fra Flutiform.

Biotransformation

Der er på nuværende tidspunkt ingen data vedrørende metabolisering af fluticasonpropionat eller formoterolfumarat specifikt for inhalation af Flutiform.

Elimination

*Fluticasonpropionat:*

Efter inhalation af fluticasonpropionat fra to pust Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram har fluticasonpropionat en halveringstid på cirka 14,2 timer.

*Formoterolfumarat:*

Efter inhalation af formoterolfumarat fra to pust Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram har formoterolfumarat en halveringstid på cirka 6,5 timer. Mindre end 2 % af en enkelt dosis formoterolfumarat fra Flutiform udskilles i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 I dyreforsøg med formoterolfumarat og fluticasonpropionat administreret sammen eller hver for sig blev der observeret toksiske virkninger, som hovedsagelig skyldtes den forhøjede farmakologiske påvirkning. Virkninger på det kardiovaskulære system er relateret til administration af formoterol og omfattede hyperæmi, takykardi, arytmier og myokardielæsioner. Der blev hverken observeret øget toksicitet eller uventede resultater efter administration af kombinationen.

I reproduktionsforsøg i rotter og kaniner med Flutiform blev de kendte embryoføtale virkninger af de to individuelle stoffer bekræftet, herunder vækstretardation hos fostre, ufuldstændig knogledannelse, embryoletalitet, ganespalte, ødemer og skeletale ændringer. Disse virkninger blev observeret ved lavere eksponeringer end dem, som var forventet ved den klinisk maksimale, anbefalede dosis. Hos hanrotter sås en noget reduceret fertilitet ved meget høj systemisk eksponering for formoterol.

I standard *in vitro*- og *in vivo*-tests har hverken formoterolfumarat eller fluticasonpropionat vist sig at være genotoksiske, når de testes hver for sig. Der er ikke gennemført karcinogenicitetsforsøg med kombinationen. Der er ikke konstateret et karcinogent potentiale for fluticasonpropionat. En lille stigning i forekomsten af godartede tumorer er observeret i genitaltrakten hos hunmus og -rotter efter administration af formoterol. Denne virkning menes at være en klasseeffekt hos gnavere efter langvarig eksponering for høje doser af β2-agonister og antyder ikke nogen potentiel risiko for karcinogenicitet hos mennesker.

Prækliniske forsøg med HFA 227 viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af toksicitet efter gentagen administration, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumcromoglicat

Ethanol, vandfri

Apafluran HFA 227

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Opbevaringstid efter ibrugtagning: 3 måneder efter åbning af folieposen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Hvis inhalationssprayen udsættes for frost, skal patienten have besked på at opbevare sprayen ved stuetemperatur i 30 minutter inden klargøring (se pkt. 4.2).

Beholderen indeholder væske under tryk. Må ikke udsættes for temperaturer over 50°C. Undgå at punktere, ødelægge eller brænde beholderen, selv når den virker tom.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Inhalationsspray med 120 doser.

Inhalationssprayen er hvid med en grå, integreret dosisindikator og en lysegrå beskyttelseshætte til mundstykket. Suspensionen er fyldt i en aluminiumsbeholder forsynet med en doseringsventil. Denne beholder er monteret i et plastikhylster, der er forsynet med en beskyttelseshætte til mundstykket (begge er fremstillet af polypropylen) og en integreret dosisindikator, der angiver antallet af tilbageværende doser (pust). Hver beholder kan afgive 120 doser. Inhalationssprayen er pakket i en foliepose af aluminium, som er lagt i en papæske.

Pakningsstørrelser:
1 inhalationsspray (120 doser)
Multipakning med 3 x 1 inhalationsspray (120 doser)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Detaljeret vejledning i brug af lægemidlet er anført under pkt. 4.2 (Dosering og indgivelsesmåde).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Mundipharma A/S

Frydenlundsvej 30

2950 Vedbæk

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50 mikrogram/5 mikrogram: 46689

125 mikrogram/5 mikrogram: 46690

250 mikrogram/10 mikrogram: 46691

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 10. oktober 2023